

Rafaela Pereira Rocha

Ácidos gordos Polinsaturados no controlo e prevenção de Doenças Cardiovasculares

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2015



Rafaela Pereira Rocha

Ácidos gordos Polinsaturados no controlo e prevenção de Doenças Cardiovasculares

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2015

Rafaela Pereira Rocha

Ácidos gordos Polinsaturados no controlo e prevenção de Doenças Cardiovasculares

---

(Rafaela Pereira Rocha)

Trabalho Complementar apresentado à Universidade Fernando Pessoa

como parte dos requisitos para obtenção do grau de

licenciada em Ciências da Nutrição

Orientadora:

Professora Doutora Adriana Pimenta

**Ácidos gordos polinsaturados no controlo e prevenção de Doenças  
Cardiovasculares**

Rafaela Rocha<sup>1</sup>; Adriana Pimenta<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Estudante finalista do 1º ciclo de Ciências da Nutrição da Universidade Fernando Pessoa.

<sup>2</sup> Orientadora do trabalho complementar. Docente da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa.

**Autor para correspondência:**

Rafaela Pereira Rocha

Universidade Fernando Pessoa,

Faculdade Ciências da Saúde (Ciências da Nutrição)

Rua Carlos da Maia, 296 – 4200-150 Porto

Tel. + 351 225074630; Email: 26214@ufp.edu.pt

**Título resumido:** Ácidos gordos polinsaturados e as doenças cardiovasculares

**Contagem de palavras:** 11081

**Número de figuras:** 6

**Número de tabelas:** 3

**Conflito de interesses:** nada a declarar.

## **Índice**

Introdução	3
Metodologia	5
1. Lípidos e ácidos gordos	5
I. Bioquímica e Nomenclatura	6
II. Síntese e Metabolismo	8
2. Doenças Cardiovasculares	9
I. Ómega-3 vs Ómega-6	9
II. Os ácidos gordos ómega-3	10
III. Possíveis mecanismos	11
IV. Ações biológicas	16
V. Fontes de AG n-3 e recomendações nutricionais	21
VI. Estudos epidemiológicos observacionais e ensaios clínicos	22
Conclusões Finais	28
Bibliografia	28

## **Índice de tabelas**

Tabela 1: Ácidos gordos polinsaturados e as suas estruturas químicas.

Tabela 2: Revisões sistemáticas e meta-análises da associação entre o consumo de peixe e o risco de DCV.

Tabela 3: Revisões sistemáticas e meta-análises da associação entre a suplementação de EPA e DHA e as DCV.

## **Índice de figuras**

Figura 1: Estrutura dos ácidos linoléico (LA 18:2n-6) e  $\alpha$ -linolénico (ALA 18:3n-3).

Figura 2: Síntese e ações dos mediadores lipídicos produzidos pelo AA.

Figura 3: Síntese e ações dos mediadores lipídicos produzidos pelo EPA.

Figura 4: Síntese e ações dos mediadores lipídicos produzidos pelo DHA.

Figura 5: Efeitos fisiológicos dos AG n-3 que podem influenciar o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Figura 6: Processo de peroxidação lipídica.

### **Índice de abreviaturas**

AA – ácido araquidônico, do inglês *Arachidonic acid*

AG – ácidos gordos

AHA – Associação Americana do Coração, do inglês *American Heart Association*

ALA – ácido  $\alpha$ -linolénico, do inglês *Alpha- Linolenic Acid*

COX – ciclooxigenase

DCV – doenças cardiovasculares

DHA – ácido docosahexaenóico, do inglês *Docosahexaenoic acid*

EPA – ácido eicosapentaenóico, do inglês *Eicosapentaenoic acid*

FAO - Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura, do inglês *Food and Agriculture Organization of the United Nations*

HNE - 4-hidroxi-2-nonenal

IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina

LA – ácido linoléico, do inglês *Linoleic Acid*

LDL – lipoproteína de baixa densidade, do inglês *Low Density Protein*

LOX – lipooxigenase

LT – leucotrienos

MDA - malondialdeído

PG – prostaglandinas

PGI – prostaciclina

PUFAs – ácidos gordos polinsaturados, do inglês *Polyunsaturated fatty acids*

RCT – ensaios aleatórios e controlados, do inglês *Random Controlled Trials*

SCS – Estudo dos Sete Países, do inglês *Seven Countries Study*

SPM – *Specialized Pro-Resolving Mediators*

TG – triglicerídeos

TX – tromboxanos

VLDL – lipoproteína de muito baixa densidade, do inglês *Very Low Density Protein*

WHO – Organização Mundial da Saúde, do inglês *World Health Organization*

## Resumo

**Introdução:** Nos últimos anos tem sido observado um aumento de interesse por parte das comunidades científicas pelos ácidos gordos polinsaturados (PUFAs), especialmente pelos ácidos gordos ómega-3, designadamente, os ácidos eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA) encontrados em peixes e em óleo de peixe. Este interesse está fortemente relacionado com os possíveis efeitos que estes exercem no controlo e na prevenção de doenças cardiovasculares (DCV). As evidências de que ingestões adequadas de fontes alimentares que contenham estes ácidos gordos (AG) ou a sua suplementação, têm sido numerosas em relação aos efeitos cardioprotetores, demonstrando uma relação inversa com a prevalência de doenças cardiovasculares.

A fonte alimentar mais rica em ácidos gordos polinsaturados n-3 de cadeia longa são os peixes gordos e a necessidade do seu consumo deve ser melhor divulgada e também promovida junto da população.

**Objetivo:** Realizar uma revisão bibliográfica de estudos observacionais ou intervencionais e de artigos de revisão e/ou atualização que estabelecem relações entre os efeitos dos ácidos gordos polinsaturados nas doenças cardiovasculares.

**Métodos:** A revisão da literatura foi feita através das bases de dados *Pubmed* e *B-on* e através do livro “Anatomia & Fisiologia” no período de tempo compreendido entre julho e setembro de 2015.

**Resultados:** O aporte de 500 mg/dia dos ácidos eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA) leva a efeitos benéficos para o organismo humano, nomeadamente, ao nível das doenças cardiovasculares. A razão n-6/n-3 deve ser, preferencialmente, de 5:1 a 10:1. Como são ácidos essenciais, ou seja, ácidos que o ser humano não tem a capacidade metabólica de sintetizar, devem ser ingeridos através da alimentação. Os ácidos gordos n-3 produzem metabolitos anti-inflamatórios (eicosanóides) que levam à diminuição da pressão arterial, à diminuição do teor de triglicéridos, à prevenção da agregação plaquetária, à diminuição do risco de trombooses, à prevenção de arritmias e à diminuição do risco de enfarte do miocárdio e de morte súbita.

Conclusões: O consumo de ácidos gordos polinsaturados n-3 está relacionado com a diminuição do risco de doenças cardiovasculares e, conseqüentemente, com a diminuição do risco de morte por estas patologias.

Os peixes gordos e os óleos de peixe são uma excelente fonte deste tipo de ácidos e são o alimento de excelência associado à prevenção destes problemas.

Para que o aparecimento destas patologias seja evitado, recomenda-se o aporte de 500 mg/dia de EPA e DHA, sendo este valor facilmente atingido com o consumo de duas refeições de peixe por semana. No entanto, nos últimos anos têm surgido estudos que documentam um modesto benefício dos AG n-3 na prevenção de eventos cardíacos, enfarte do miocárdio, morte súbita cardíaca e morte por todas as causas em amostras de populações distintas. Não obstante, a suplementação de AG n-3, em indivíduos com historial de DCV, atua na diminuição do risco de enfarte do miocárdio e no risco de morte súbita cardíaca.

**Palavras-chave:** doenças cardiovasculares, ácidos gordos polinsaturados, ácido eicosapentanóico, ácido docosahexanóico, eicosanóides, óleo de peixe.

### **Abstract**

Introduction: Most recently, there has been an increase interest from the scientific community in polyunsaturated fatty acids (PUFAs), especially the n-3 fatty acids eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) found in fish and fish oil. This interest is strongly related to the possible effects on the control and prevention of cardiovascular disease (CVD). The evidence that adequate intakes of dietary sources of fatty acids (FA) or its supplementation, have been numerous in relation to the cardioprotective effects, demonstrating an inverse relationship with the prevalence of cardiovascular disease. The richest dietary source of n-3 polyunsaturated fatty acids are fatty fish and its consumption should be better publicized and also promoted among the population.

Objective: A literature review of observational or interventional studies and review and original articles that establish relations between the effects of polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases was conducted.

**Methods:** The literature review was performed using the databases PubMed and B-on and through the book "Anatomy & Physiology" in the time period between July and September 2015.

**Results:** The ingestion of 500 mg/day of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic (DHA) leads to beneficial effects, particularly in cardiovascular diseases. The ratio n-6/n-3 should preferably be from 5: 1 to 10: 1. As is an essential fatty acids, ie, fatty acids that humans must ingest through the diet because cannot synthesize them. The n-3 fatty acids produce anti-inflammatory metabolites (eicosanoids) that lead to low blood pressure, decreased triglyceride content, prevention of platelet aggregation, reduced risk of thrombosis, prevention of arrhythmias and reduced risk of myocardial infarction and sudden death.

**Conclusion:** The consumption of n-3 polyunsaturated fatty acids is associated with a decreased risk of cardiovascular diseases and, consequently, with a reduced risk of death due to these diseases. Fatty fish and fish oils are an excellent source of such acids and are the food of excellence associated with the prevention of these diseases. To avoid these disorders, it is recommended a supply 500 mg/day of EPA and DHA that is readily achieved with the consumption of two fish meals per week. However, in recent years there have been studies documenting a modest benefit of n-3 FA in the prevention of cardiac events, myocardial infarction, sudden cardiac death and death from all causes in different population samples. However, supplementation with n-3 FA in individuals with a history of CVD, acts on reducing the risk of myocardial infarction and the risk of sudden cardiac death.

**Key-words:** cardiovascular diseases, polyunsaturated fatty acids, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, eicosanoids, fish oil.

## **Introdução**

Ancel Keys e o seu colega italiano Flaminio Fidanza foram pioneiros no estudo de um dos grandes padrões alimentares, a Dieta Mediterrânica<sup>1</sup>. Ancel Keys surpreendido com a baixa mortalidade por doença coronária na região Mediterrânica, desenvolveu o *Seven Countries Study* (SCS), Estudo dos Sete Países, e este tornou-se um dos primeiros

esforços no estudo das DCV avaliando padrões alimentares e estilos de vida de diferentes países e uma possível relação entre os géneros alimentícios consumidos e o aparecimento de várias doenças<sup>1,2</sup>. Este epidemiologista norte-americano e os seus colegas do SCS foram os grandes impulsionadores da definição, reconhecimento e da promoção do padrão alimentar observado na Grécia e Itália nas décadas de 50 e 60, a chamada Dieta Mediterrânica<sup>1</sup>. No início do ano de 1952, Keys e os seus companheiros de trabalho percorreram os sete países (Grécia, Itália, Ex-Jugoslávia, Japão, Finlândia, Estados Unidos e Holanda) e confirmaram, no início dos anos 60 que este estilo de vida ligado à alimentação se baseava em produtos de origem vegetal<sup>3</sup>. Nesta altura, o padrão alimentar comum na Costa Mediterrânica caracterizava-se por uma abundância de alimentos vegetais, que seguiam a sazonalidade e que não eram processados. Era também evidente o consumo diário de laticínios, como queijos e iogurtes e uma ingestão proteica de origem animal reduzida, como ovos, aves e peixe. A carne vermelha era muito pouco consumida e a bebida alcoólica escolhida era o vinho tinto, bebido com moderação. Os métodos culinários eram simples e as cebolas, o alho e o azeite eram imprescindíveis, sendo o azeite a gordura mais utilizada<sup>2,4-6</sup>.

Desta maneira, Keys e a sua equipa puderam evidenciar que os hábitos alimentares na Região Mediterrânica e no Japão na década de 60 estavam associados com a baixa ocorrência de doença cardiovasculares e com a baixa mortalidade<sup>1</sup>.

As DCV representam uma das principais causas de morte nos países desenvolvidos<sup>7</sup> e, através dos estudos que têm vindo a ser feitos, a importância dos PUFAs tem aumentado. Nos dias de hoje, existem grandes evidências de que os mesmos exercem um fator protetor cardiovascular. Estes efeitos benéficos estão relacionados com propriedades anti-trombóticas, hipolipidémicas e anti-inflamatórias<sup>8</sup>.

As questões que giram à volta deste tema foram um incentivo para a realização deste trabalho. O interesse nos PUFAs, não só na saúde como na doença, tem aumentado e é necessário esclarecer a população acerca deste assunto. O trabalho tem como objetivo rever a literatura mais relevante existente na área, apesar de apenas uma parte dos dados ter sido revista, pois a quantidade de estudos realizados ao longo das décadas é extensa.

## **Metodologia**

O trabalho complementar abrange uma revisão da literatura, efetuada num período compreendido entre os meses de julho e setembro de 2015, através das fontes de pesquisa científicas *PubMed* e *B-ON*. Estas bases de dados científicas foram as utilizadas, pois são as que compilam os artigos destinados à área da saúde e que contemplam o tema a ser desenvolvido. As palavras-chave utilizadas foram “polyunsaturated acids AND cardiovascular disease”, “omega-3 fatty acids AND cardiovascular”, “cardiovascular diseases”, “polyunsaturated fatty acids”, “eicosapentaenoic acid”, “docosahexaenoic acid”, “eicosanoids”, “fish oil” e “mediterranean diet”. Através destas palavras-chave foram encontrados 214 artigos dos quais foram utilizados 49. Foram excluídos os artigos que não estavam relacionados com as doenças cardiovasculares, nem os que relacionavam os ácidos gordos polinsaturados a outras doenças e também aqueles que continham apenas o resumo. Os restantes 46 artigos foram obtidos por pesquisa através das referências bibliográficas dos artigos selecionados previamente e também por pesquisa em livros e revistas científicas.

### **1. Lípidos e ácidos gordos**

Os triglicerídeos (TG) compõem 95% dos lípidos da dieta humana. Os restantes 5% são compostos por colesterol e fosfolípidos<sup>9</sup>. Os triglicerídeos são compostos por três ácidos gordos ligados a uma molécula de glicerol. É comum que os triglicerídeos sejam chamados de gorduras ou óleos<sup>9</sup>. As gorduras, a temperatura ambiente, encontram-se no estado sólido, enquanto os óleos encontram-se em estado líquido. O que os distingue é o tipo de ligações que os seus átomos de carbono apresentam<sup>9,10</sup>. Os AG, que fazem parte da constituição dos TG, constituem uma cadeia linear de átomos de carbono com um grupo carboxilo (COOH) numa das extremidades e um grupo metilo (CH<sub>3</sub>) na outra extremidade. Os AG diferem uns dos outros devido ao comprimento das suas cadeias e ao grau de saturação das mesmas, ou seja, ao tipo de ligações que apresentam<sup>9</sup>.

## I. Bioquímica e Nomenclatura

Os AG podem ser classificados como saturados, monoinsaturados e polinsaturados, dependendo do tipo de ligações que os seus átomos de carbono apresentem. Se os átomos de carbono dos apresentam ligações covalentes simples, as gorduras são saturadas, se os átomos de carbono apresentam uma ou mais ligações covalentes duplas, as gorduras são insaturadas.<sup>9</sup> Dentro do grupo das gorduras insaturadas ainda existem dois sub-grupos, as monoinsaturadas quando apresentam apenas uma ligação dupla e as polinsaturadas quando apresentam uma ou mais ligações duplas<sup>9,11</sup>.

Para identificar um AG insaturado é usada a nomenclatura “C:D”, que fornece informações acerca do comprimento da cadeia (C) e acerca do número de duplas ligações existentes (D). Assim, por exemplo, o ácido linoleico é representado por 18:2, sendo que o nº 18 corresponde ao número de átomos de carbono existentes na cadeia e o nº 2 ao número de ligações duplas.

Para estabelecer a localização das ligações duplas podem ser usadas duas definições: a designação ómega ( $\omega$ ) (ou ainda com o mesmo significado a designação n) e ainda a designação delta ( $\Delta$ ). Na primeira designação, os AG insaturados são classificados de acordo com a localização da sua primeira ligação dupla contabilizada a partir da extremidade do seu radical metilo do AG (ómega), enquanto na segunda designação, a posição da dupla ligação é contada a partir da terminação do grupo carboxílico<sup>12,13</sup>. Assim, a primeira ligação dupla de um AG ómega-3 inicia-se três átomos de carbono após a extremidade ómega, um ácido gordo ómega-6 após seis carbonos e um ácido gordo ómega-9 após nove carbonos<sup>9</sup>.

É frequente agrupar os AG insaturados em famílias e destacam-se três:  $\omega$ -3,  $\omega$ -6 e  $\omega$ -9, (ou, n-3, n6, n-9).

Os representantes dos PUFAs n-3 são o ácido  $\alpha$ -linolénico (ALA 18:3n-3), o ácido eicosapentaenóico (EPA 20:5n-3) e o ácido docosahexaenóico (DHA 22:6n-3). Por outro lado, os PUFAs n-6 são sobretudo representados pelo ácido linoléico (LA 18:2n-6) e pelo ácido araquidónico (AA 20:4n-6) (Tabela 1).<sup>12,14</sup>

Tabela 1: Ácidos gordos polinsaturados e as suas estruturas químicas<sup>94</sup>.

<i>Nomenclatura</i>	<i>Nome comum</i>	<i>Estrutura química</i>
18:2 $\omega 6$	Ácido linoléico (LA)	
20:4 $\omega 6$	Ácido araquidónico (AA)	
18:3 $\omega 3$	Ácido $\alpha$ -linolénico (ALA)	
20:5 $\omega 3$	Ácido eicopentaenóico (EPA)	
22:6 $\omega 3$	Ácido docosahexaenóico (DHA)	

As gorduras polinsaturadas dos alimentos crus encontram-se, maioritariamente, na forma *cis*, ou seja, os átomos de hidrogénio estão no mesmo lado da ligação dupla carbono-carbono dos seus ácidos gordos<sup>9,12,15</sup>. A estrutura dos AG depende do número de ligações duplas que o mesmo apresenta com esta configuração, deste modo, quanto mais ligações duplas tiver na forma *cis*, mais curva e menos rígida será a sua estrutura e o que poderá influenciar de forma positiva a fluidez da membrana<sup>11</sup>. Os PUFAs integram a constituição dos fosfolípidos das membranas celulares de forma significativa e, devido às suas propriedades físicas, influenciam, eficazmente, a fluidez e a flexibilidade das membranas biológicas que incorporam<sup>11</sup>.

## II. Síntese e Metabolismo

O LA (ácido n-3) e o ALA (ácido n-6) são considerados AG essenciais. Como o ser humano não tem a capacidade metabólica para os sintetizar em quantidades suficientes, estes têm de ser fornecidos através da alimentação<sup>12-14,16</sup>. Esta incapacidade de síntese endógena deve-se ao facto das enzimas não conseguirem colocar ligações duplas nos AGs para além das posições  $\Delta$ -9 e  $\Delta$ -10,. Por esse motivo, o LA (18:2n-6) e o ALA (18:3n-3) são essenciais para o ser humano na dieta. No ser humano, o AA (20:4n-6) pode ser sintetizado a partir de LA por dessaturação e alongamento da cadeia. Os seres humanos podem também converter o ALA em EPA (20:5n-3) e em DHA (22:6n-3)<sup>10,17</sup>.

Apesar de estes AG poderem ser sintetizados a partir do ALA, a sua conversão é exígua<sup>18,19</sup>, nomeadamente, quando o indivíduo ingere LA abundantemente e de forma constante. O ALA e o LA sofrem metabolização no mesmo sistema enzimático e competem entre si pelas  $\Delta$ -6 e  $\Delta$ -7 dessaturases e, deste modo, a formação do AA a partir do LA tem maior prevalência, ficando a formação de EPA e DHA comprometida<sup>17,18</sup> (Figura 1).

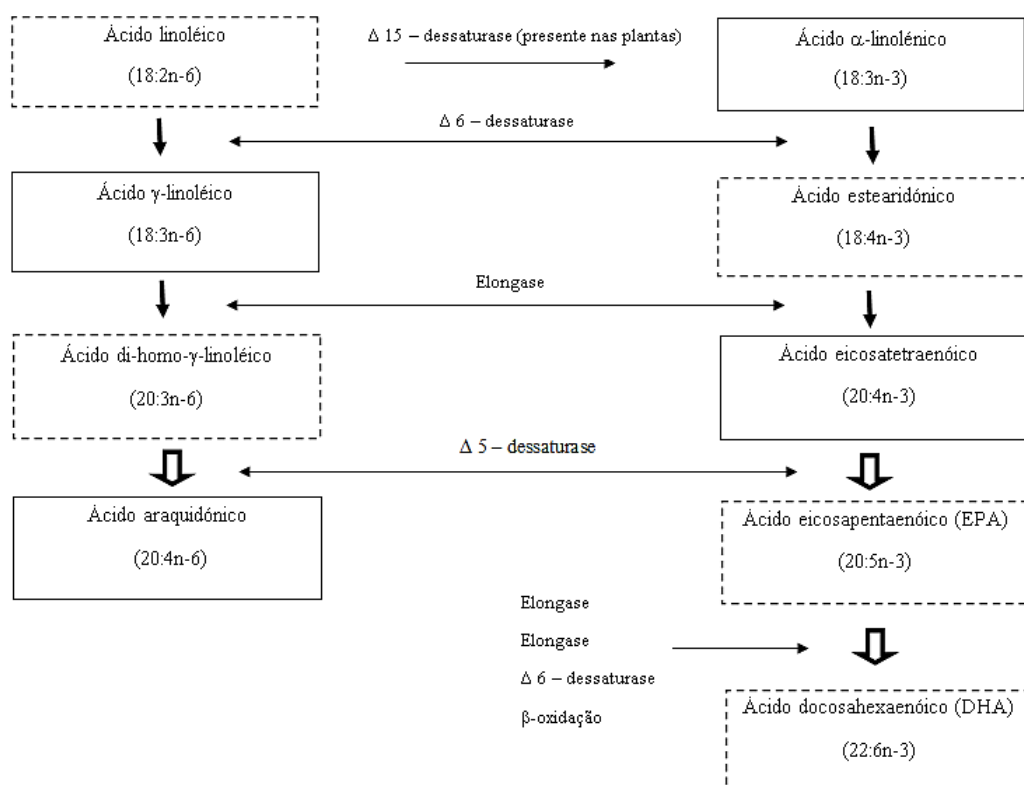


Figura 1 - Vias metabólicas com a dessaturação e alongamento do LA (18:2n-6) e do ALA (18:3n-3) para a produção do EPA e do DHA. Adaptado de Yaqoob & Calder, 2007<sup>10</sup>

No entanto, os valores mínimos são atingidos facilmente através de uma dieta completa e equilibrada<sup>20,21</sup>. Os AG n-9 podem ser produzidos a partir dos AG essenciais.

## 2. Doenças Cardiovasculares

As DCV são a causa principal da mortalidade por doenças não transmissíveis a nível mundial, maioritariamente, nos países mais desenvolvidos (48%). Atrás destas ficam os tumores (21%) e, posteriormente, as doenças respiratórias (12%)<sup>23</sup>.

As DCV apresentam vários factores de risco, tais como: a tensão arterial elevada, a obesidade, a hiperglicemia e a hiperlipidemia<sup>23</sup>.

A realidade destas doenças é complexa e complicada, pois trazem consigo uma menor esperança de vida à nascença, a redução dos anos de vida saudável e o aumento de custos, não só para os sistemas de saúde, mas também para os que padecem das mesmas<sup>24</sup>.

Estas patologias estão fortemente associadas aos estilos-de-vida da população, nomeadamente, ao sedentarismo, ao tabagismo e à mal-nutrição sendo necessário implementar estratégias que promovam hábitos de vida mais saudáveis<sup>25</sup>, passando pela alimentação, pelo exercício físico e pelo não tabagismo<sup>26</sup>.

Por conseguinte, segundo os estudos que têm sido realizados e desenvolvidos ao longo das últimas décadas, têm sido verificados efeitos benéficos dos PUFAs na saúde humana, em particular, contra as DCV. É, então, imprescindível conhecer os processos destas ações<sup>14</sup>.

### I. Ómega-3 vs Ómega-6

Os PUFAs são precursores de mediadores bioquímicos que participam em respostas imunológicas e inflamatórias. Estes mediadores bioquímicos são denominados eicosanoides.

Os eicosanoides têm papéis fisiológicos distintos que variam conforme a sua origem. Estes mediadores podem derivar dos AG n-3 ou dos AG n-6. Se forem sintetizados pelos AG n-6 são considerados pró-inflamatórios, se forem sintetizados pelos AG n-3 são considerados anti-inflamatórios<sup>17,22,27</sup>, combatendo as ações inflamatórias dos primeiros<sup>21,22</sup>.

Para que os AG n-3 possam exercer a sua função devidamente, é inevitável que estes estejam no organismo numa proporção adequada<sup>28</sup>. Para tal, a razão de ingestão de n-6/n-3 deve ser equilibrada.

Durante o período anterior à industrialização, a razão n-6/n-3 era de 1:1 a 2:1, pois o consumo de vegetais, de frutas e de peixe era elevado<sup>32</sup>. Com a industrialização, o aparecimento de óleos refinados derivados de oleaginosas com alto teor de LA aumentou expressivamente, em detrimento das frutas e vegetais, o que contribuiu para a redução da ingestão de AG n-3<sup>32</sup>. Atualmente, as relações n-6/n-3 estão entre 10:1 a 20:1, quando as recomendações são de 5:1 a 10:1<sup>29-31</sup>.

O aumento da ingestão de AG n-6 associado à diminuição da ingestão de AG n-3 fomenta o aparecimento e desenvolvimento de patologias como as DCV<sup>27</sup>.

## II. Os ácidos gordos n-3

As evidências acerca dos efeitos benéficos dos AG n-3 sobre o coração são avultadas e têm sido relacionadas com a redução de doenças<sup>33,34</sup>.

Os benefícios consequentes da ingestão destes ácidos tornaram-se explícitos com os trabalhos epidemiológicos de Bang e Dyerberg, iniciados nos anos 70<sup>35,36</sup>.

Estes investigadores analisaram os lípidos séricos e a sua composição numa amostra formada por três populações distintas: esquimós da Gronelândia, esquimós residentes da Dinamarca e Dinamarqueses. Este estudo teve o intuito de se perceber o porquê de a morte por enfarte do miocárdio na Gronelândia ser rara, já que o consumo de gorduras das dietas praticadas pelos três grupos era semelhante<sup>39</sup>.

Nos lípidos séricos dos esquimós da Gronelândia foram encontrados valores reduzidos de colesterol, TG e LDL (*low density lipoproteins*) e VLDL (*very low density lipoproteins*) que estariam associados a ingestões significativas de PUFAs n-3. Uma justificação para este resultado é o elevado e frequente consumo de peixes e mamíferos marinhos como baleias e focas ricos em EPA e DHA, por parte desta população<sup>37-40</sup>.

Desta forma, Bang e Dyerberg levantaram a hipótese de que este grupo de AG teria propriedades que conferiam proteção contra a aterosclerose e contra a trombose<sup>41</sup>.

Estes estudos foram um incentivo para a realização de trabalhos que avaliassem os potenciais benefícios dos AG n-3, por parte de outros investigadores, quer na prevenção como no tratamento de DCV<sup>41</sup>.

### III. Possíveis mecanismos

Têm sido propostos vários mecanismos que possam explicar de que forma o EPA juntamente com o DHA podem exercer influência nas DCV<sup>42</sup>.

Os efeitos que ocorrem devem-se, principalmente, aos derivados dos AG n-3, os eicosanoides<sup>52</sup>.

Os eicosanoides são AG oxigenados, produzidos na maioria das células humanas e apresentam semi-vidas relativamente curtas (5 segundos a 5 minutos). Podem funcionar com mensageiros parácrinos ou autócrinos<sup>54</sup>.

Estes AG formam-se a partir de outros que contenham entre 20 a 22 átomos de carbono e têm um grande impacto em respostas inflamatórias agudas ou crónicas.<sup>65</sup> Para além dos eicosanoides, são sintetizados outros compostos, os *Specialized Pro-Resolving Mediators* (SPM).

A partir dos AG AA (Figura 2), EPA (Figura 3) e DHA (Figura 4) são formados, então, os eicosanoides onde estão incluídos os prostanoides e são formados, também, os SPM.

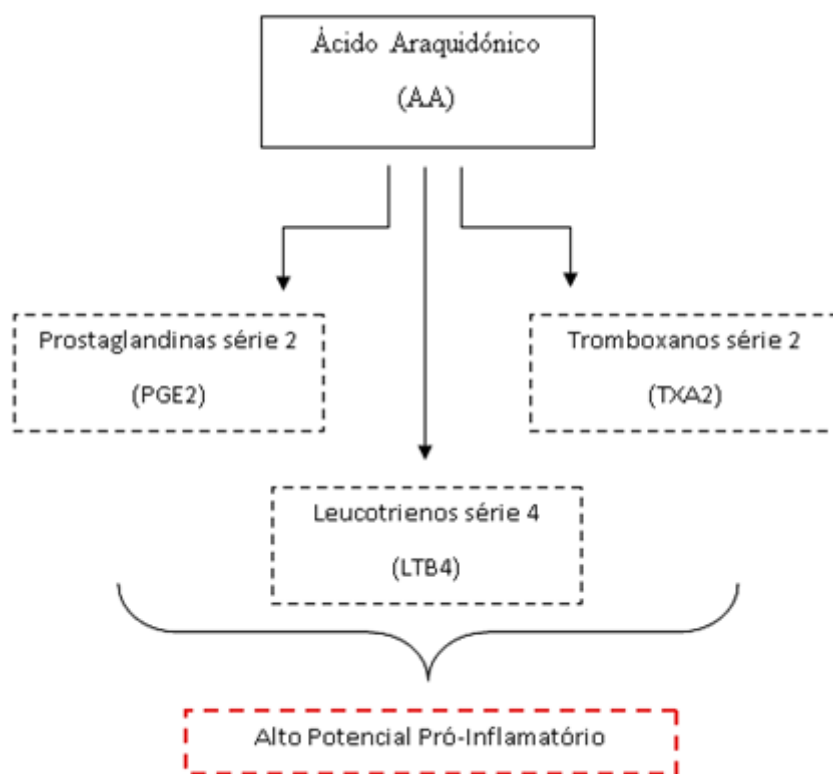


Figura 2 - Síntese e ações dos mediadores lipídicos produzidos pelo AA. Adaptado de Calder et al., 2010.<sup>66</sup>

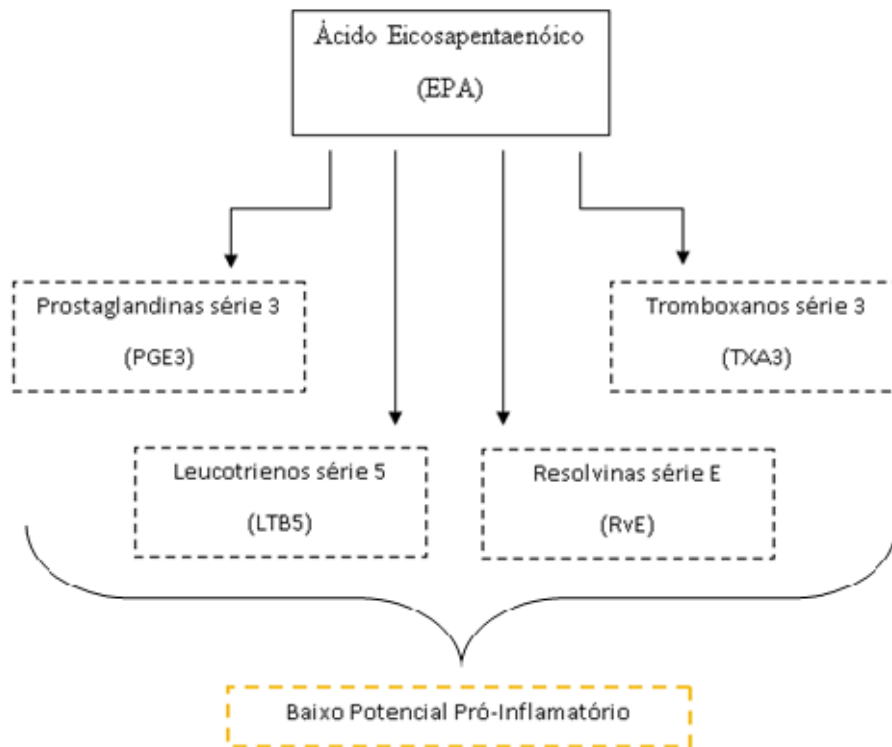


Figura 3 - Síntese e ações dos mediadores lipídicos produzidos pelo EPA. Adaptado de Calder et al., 2010.<sup>66</sup>

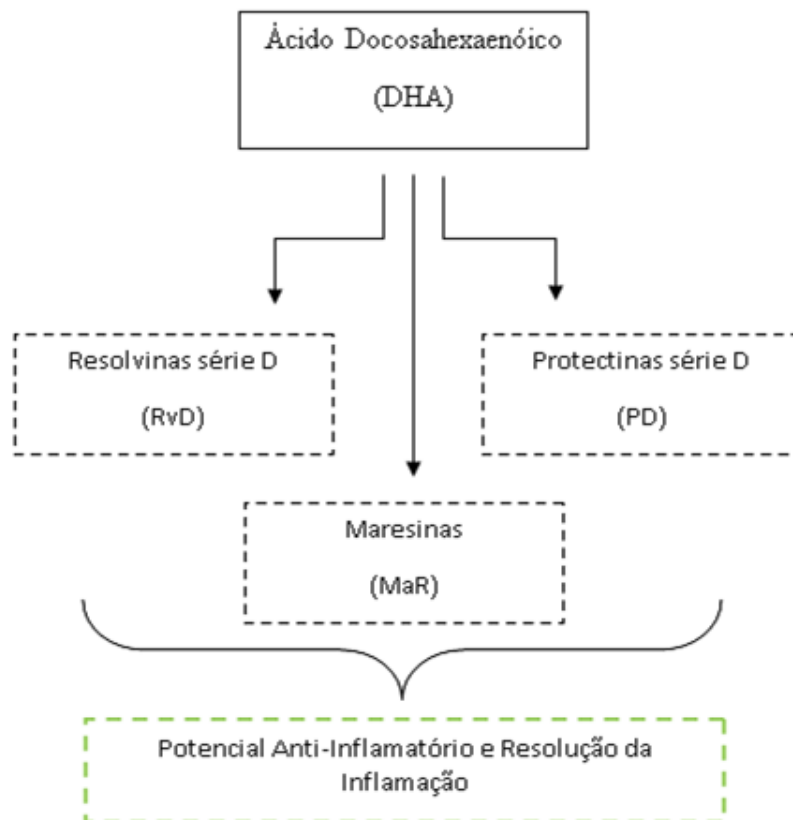


Figura 4 - Síntese e ações dos mediadores lipídicos produzidos pelo DHA. Adaptado de Calder et al., 2010.<sup>66</sup>

Estes ácidos podem ser convertidos numa grande variedade de eicosanoides por duas grandes vias<sup>52,68</sup>: a via das ciclooxigenases (COX) que dá origem aos prostanoides (prostaglandinas (PG), prostaciclina (PGI) e tromboxanos (TX)) e a via das lipooxigenases (LOX) que dá origem aos leucotrienos (LT)<sup>41</sup>.

Os SPM dividem-se em lipoxinas, resolvinas, maresinas e protectinas e todos são compostos anti-inflamatórios que podem ter origem no AA (lipoxinas), no EPA (resolvinas) e no DHA (resolvinas, maresinas e protectinas)<sup>67</sup>.

Todas as subclasses de eicosanoides podem ser sintetizadas pelos AG anteriores, no entanto, diferenciam-se em termos de nomenclatura, propriedades e potenciais, dependendo do AG que lhes tenha dado origem<sup>14,36,54,65,68</sup>. A nomenclatura dos eicosanoides está relacionada com o número de ligações duplas na sua estrutura. As PG derivadas do AA pertencem à série 2, enquanto que, as que são sintetizadas pelo EPA pertencem à série 3. Os LT derivados do AA pertencem à série 4 e os do EPA à série 5<sup>54,65</sup>.

O AA é um dos AG mais abundantes no organismo humano e encontra-se na posição sn-2 dos fosfolípidos das membranas celulares. Para ser libertado sofre a ação da enzima fosfolipase A<sub>2</sub><sup>54,65</sup>.

Os ácidos EPA e DHA competem com o AA pela mesma posição nos fosfolípidos, tornando este processo um passo limitante na síntese de eicosanoides. Dependendo de qual o AG mais abundante nas lipoproteínas, será este que se vai acumular em maior quantidade nas membranas e, quando libertado, será usado como substrato para a formação destes compostos<sup>54,65</sup>.

#### - Via das lipooxigenases (LOX)

As LOX exercem a sua ação nos AG e levam à produção de LT<sup>54</sup>. As três principais LOX que se encontram envolvidas na formação dos eicosanoides são a 5-LOX, a 12-LOX e a 15-LOX<sup>69</sup>. Estas enzimas promovem a inserção de um grupo hidroperóxido na cadeia dos AG.

A numeração de cada LOX está associada ao átomo de carbono onde é feita a inserção. Os compostos resultantes deste processo são os ácidos hidroperóxeicosapentaenoicos (HpEPE) que, rapidamente, são reduzidos a ácidos hidroxieicosapentaenoico (HEPE)<sup>65</sup>.

Os produtos mais comuns derivados do EPA, via LOX, são os LT5. A sua formação é catalizada pela 5-lipooxigenase (5-LOX) que é activada pela proteína *5-lipooxigenase activating protein* (FLAP) levando à conversão do EPA em LTA5 através da desidratação do ácido instável 5-hidroperoxieicosapentaenóico (5-HpEPE). Posteriormente, ocorrem várias reações enzimáticas nas células que levam à conversão do LTA5 em outros leucotrienos, como, LTB5, LTC5, LTD5 e LTE5<sup>70</sup>.

O DHA pode atuar como substrato para diferentes vias LOX ativando a formação de resolvinas de série D, assim como, maresinas 1 e protectinas D1. Maresinas 1 são formadas a partir da 12-LOX, enquanto que, as resolvinas (D1-D6) e as protectinas D1 são formadas através da 15-LOX<sup>67,71</sup>. As resolvinas são um grupo de mediadores descoberto recentemente e que demonstram ter ação antiinflamatória e imunorreguladora<sup>56,72,73</sup>.

#### - Via das Ciclooxygenases (COX)

As PG, as PGI e os TX são formados pela conversão enzimática do EPA pela prostaglandina-endoperóxido sintetase (PGHS), mais conhecida como ciclooxygenase. As duas principais formas desta enzima envolvidas na síntese dos prostanoides são a COX-1 e a COX-2 com características e propriedades distintas. A COX-3 também é uma das formas da enzima COX, mas tem pouca relevância na síntese dos eicosanoides.<sup>65</sup>

A síntese dos eicosanoides inicia-se com a inserção de duas moléculas de oxigénio no EPA para a formação de um anel ciclopentano entre o C8 e o C12 e de uma ponte de oxigénio entre o C9 e o C11. Um grupo hidroperóxido é, também, inserido na configuração S no C15. Este composto intermédio é denominado de prostaglandina PGG3 e é reduzido a PGH3 pela peroxidase. Enzimas específicas existentes nos tecidos, posteriormente, convertem a PGH3 noutras PG, PGI e TX<sup>65</sup>.

O EPA e o DHA podem originar os mesmos produtos, mas em quantidades superiores, quando é administrada aspirina e assim, as resolvinas produzidas denominam-se resolvinas desencadeadas pela aspirina (AT-Rvs)<sup>74</sup>. Sendo a aspirina um medicamento anti-inflamatório não esteroide, a sua ação é mediada pelas enzimas COX. A COX-1 e a COX-2 podem ser acetiladas pela aspirina, o que desativa a COX-1. A COX-2 acetilada pela aspirina, por outro lado, pode catalisar a inserção de um grupo hidroperóxido na configuração R no C18 do EPA resultando na formação do ácido 18R-hidroperoxieicosapentaenóico (18R-HpEPE). Este peróxido é então convertido em

resolvinas desencadeadas pela aspirina E1 e E2 por outras reações enzimáticas que envolvem peroxidases, a 5-LOX e epoxidases<sup>71</sup>.

A COX-2 acetilada pela aspirina pode iniciar um processo semelhante no DHA, resultando na formação de *aspirin-triggered* resolvinas D1-D4 ou protectinas PD1<sup>69</sup>.

- Via do Citocromo P-450 (CYP)

Uma terceira via enzimática importante na metabolização dos PUFAs é a via do citocromo P-450 (CYP). As CYP monooxidases inserem oxigénio no AA, no EPA e no DHA para produzir AG hidroxilados ou epoxidados<sup>65</sup>.

Esta via pode promover a formação de resolvinas não desencadeadas pela aspirina do EPA, através da inserção de um grupo hidroxiperóxido na configuração S do C18, formando o ácido 18S-HpEPE. A partir deste composto poderá haver formação de resolvinas<sup>71</sup>.

- Efeitos dos eicosanoides

Os eicosanoides estão envolvidos em vários processos e os compostos mais relevantes nas DCV são: PGI, TXA e o LTB. Estes compostos exercem os seus efeitos nas células endoteliais, nos monócitos, nas plaquetas e nas células do tecido vascular liso<sup>75</sup>.

Entre os efeitos dos eicosanoides sobre o organismo incluem-se: prevenção de arritmias, diminuição dos TG, redução da agregação plaquetária, melhoria da reatividade vascular e redução da inflamação<sup>36,43-51,76</sup>.

Os prostanoides da série 2 sintetizados pelo AA (TXA<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>) e os LTs da série 4 são considerados pró-inflamatórios por apresentarem ação quimiotáxica, vasoconstritora e agregante plaquetária<sup>53</sup>. A PGE<sub>2</sub> é um inibidor da agregação plaquetária e induz a produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, levando a níveis elevados de linfócitos e eosinófilos provocando vasodilatação e dor<sup>77</sup>.

O AA forma leucotrienos da série 4 (LTB<sub>4</sub>) que são semelhantes aos TX ao nível da vasoconstrição induzindo, possivelmente, arritmias. Estes LT também aumentam a permeabilidade vascular e são agentes quimiotáticos para os leucócitos e ativadores de neutrófilos, permitindo a libertação de enzimas lisossomais, o aumento da produção de

espécies reativas de oxigénio e a produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6<sup>78</sup>.

O EPA forma LT de série 5 (LTB5), sendo menos ativos que os anteriores.

A permeabilidade das arteríolas e a integridade vascular são mantidas pela ação das células sanguíneas, as plaquetas<sup>14</sup>. As plaquetas apresentam uma tendência para a agregação e para a aderência às paredes vasculares. Este fenómeno é mediado pela produção de TX (TXA2) pelo AA. A síntese excessiva de TXA2 causa vasoconstrição e as plaquetas tendem a formar agregados<sup>54</sup>, o que pode bloquear as artérias, ocasionando trombozes. Este evento está fortemente associado à doença coronária isquémica<sup>14</sup>.

A ação da TXA2 é neutralizada pelo efeito vasodilatador da PGI (PGI2) também produzida pelo AA.

A suplementação da dieta com alimentos ricos em EPA e DHA pode diminuir a produção de PGE2, TXA2 e LTB4 a partir do AA, pois a disponibilidade deste como substrato fica reduzida. Por outro lado, os eicosanoides das series 2 e 4 são substituídos pelos das séries 3 e 5 que apresentam uma atividade inflamatória inferior. Há assim um aumento de produção de PGI3 (vasodilatador), TXA3 (fraco agregante plaquetário e vasoconstritor) e LTB5 (menos ativos na indução da inflamação e quimiotaxia do que os LTB4)<sup>12,17,55</sup>.

#### IV. Ações biológicas dos AG n-3 nas doenças cardiovasculares

Os AG n-3 afetam um conjunto amplo de funções fisiológicas de múltiplos tecidos como, o coração, o fígado, vasculatura e as células circulantes. As doses-respostas dos efeitos variam. Experiências *in vitro* e em animais demonstram que os AG n-3 modulam diretamente a eletrofisiologia cardíaca dos miócitos ao inibirem os canais de iões do sarcolema, resultando num prolongamento do período refratário relativo, contribuindo desta maneira para reduções da frequência cardíaca e do risco de arritmia<sup>95</sup>. Existem mais evidências de que os AG n-3 melhoram a eficiência do miocárdio, o enchimento diastólico do ventrículo esquerdo e o tónus vagal. O efeito no metabolismo lipídico é predominantemente antiaterogénico. O consumo de AG n-3 está relacionado com a diminuição do colesterol total e das concentrações de triglicéridos ao inibirem a síntese de TG ao nível hepático e a produção da VLDL. O pré tratamento com AG n-3 reduz a lipídemia pós-prandial que ocorre, principalmente, após o consumo de uma refeição rica em gorduras. A lipídemia pós-prandial é considerada trombogénica, pois aumenta os níveis do fator VII que é considerado um pró-coagulante<sup>95</sup>. O EPA e o DHA também

alteram o metabolismo do HDL, ao causarem um aumento do subtipo HDL2 e uma diminuição do subtipo HDL3. O HDL2 é considerado o subtipo de HDL mais antiaterogénico<sup>95</sup>. Nas ações dos AG n-3 no organismo humano estão implicados diferentes mecanismos, incluindo efeitos na expressão genética hepática que diminui a lipogénese de novo (LDN) e, possivelmente, outros efeitos como o aumento da  $\beta$ -oxidação dos ácidos gordos. Estes efeitos hepáticos podem levar a um desvio modesto de hidratos de carbono e/ou glicerol para a produção de glicose, o que eleva os níveis de glicose no plasma, mas diminui a esteatose hepática e a resistência à insulina e não afeta de forma adversa a resistência à insulina periférica ou a disfunção metabólica sistémica. Na vasculatura, os AG n-3 reduzem a resistência vascular sistémica e melhoram a disfunção endotelial, a complacência da parede arterial e as respostas vasodilatadoras. A função endotelial é afetada de forma benéfica, pois o efeito vasodilatatório causado pelo óxido nítrico (NO) é aprimorado pela ação do EPA. O conjunto destas mudanças estabelece efeitos na redução da pressão arterial provocados pelos AG n-3. Os PUFAs n-3 têm demonstrado ter propriedades anti-trombóticas. O EPA inibe a síntese do TXA2 que causa agregação plaquetária e vasoconstrição. A ingestão de EPA reduz a adesão plaquetária e a reatividade, o que se manifesta num aumento do tempo de hemorragia. A redução do fibrinogénio e o aumento do ativador do plasminogénio tecidual são alguns dos efeitos anti-trombóticos documentados. A ingestão de EPA e DHA inibe a formação da placa aterosclerótica. Dois tipos de células importantes no desenvolvimento da placa aterosclerótica são as células do músculo liso e os macrófagos. O fator de crescimento derivado das plaquetas é um agente quimiotático e mitogénico para as células do músculo liso e para os macrófagos. Por conseguinte, a ingestão de AG n-3 causa uma redução da síntese do fator de crescimento derivado das plaquetas<sup>95</sup>. Os AG n-3 também reduzem a produção de eicosanoides derivados do AA e aumentam a síntese dos seus metabolitos, no entanto, os efeitos clínicos destas alterações permanecem incertos e inconclusivos, especialmente quando são usadas doses de ingestão diárias típicas (Figura 5)<sup>34</sup>.

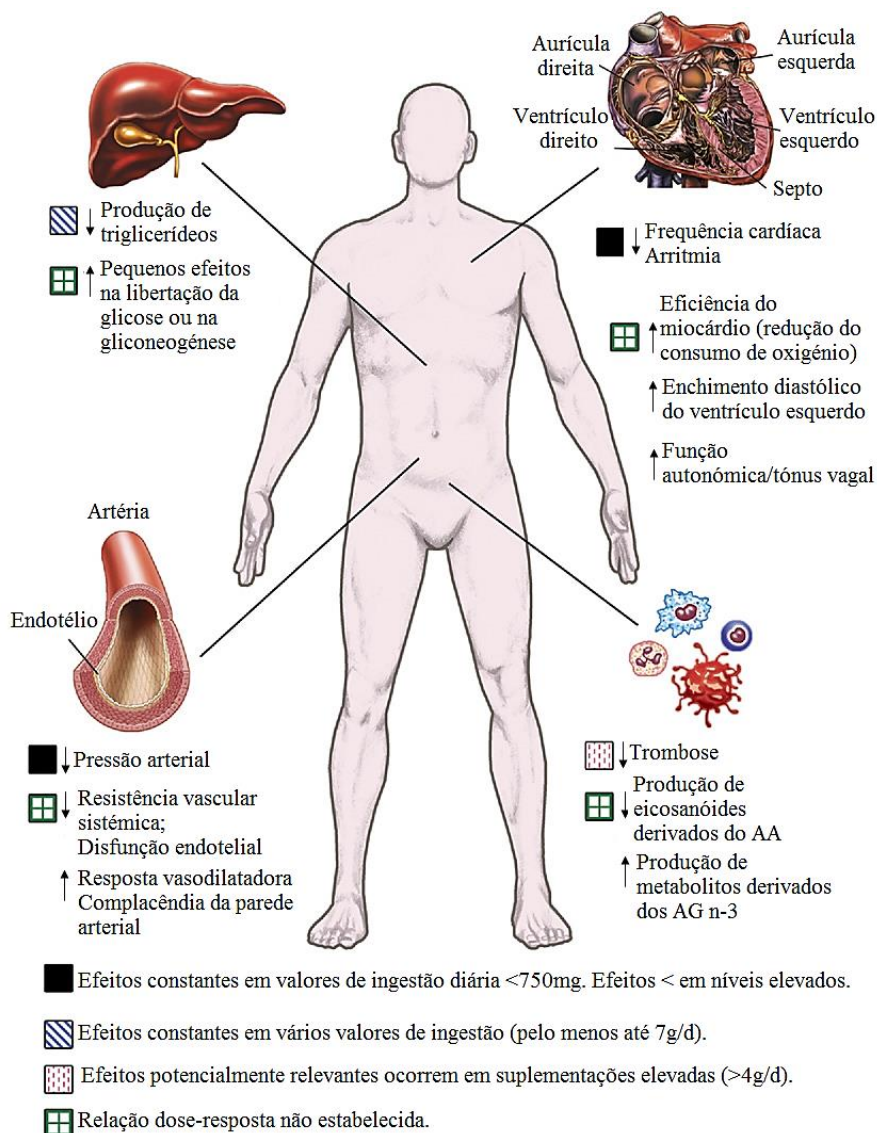


Figura 5- Efeitos fisiológicos dos AG n-3 que podem influenciar o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Adaptado de Mozaffarian, 2011<sup>34</sup>.

Apesar de os AG n-3 estarem há longas décadas associados a mudanças benéficas na saúde, têm surgido evidências contraditórias que vêm demonstrar alterações por parte destes AG que podem vir a ser prejudiciais à saúde humana.

A ingestão de AG n-3 refinados e concentrados está associada a uma inversão dos efeitos anteriormente documentados. O elevado número de ligações duplas que estes AG apresentam faz com que os mesmos estejam predispostos à peroxidação lipídica (Figura 6). Os metabolitos deste processo têm sido estudados pelas suas ações adversas em alguns processos biológicos<sup>65</sup>.

A oxidação lipídica pode ocorrer nos alimentos ou de forma endógena e é uma reação tri-repartida: iniciação, propagação e terminação. A fase de iniciação começa com alguns gatilhos, entre estes, energia (oxigénio ou radiação), espécies reativas de oxigénio (ROS) e metais de transição. Inicialmente, é eliminado o átomo de hidrogénio (H) instável que se encontra entre as ligações duplas dos PUFA resultando na formação de um radical alquilo ( $L^{\bullet}$ ) e de um radical de hidrogénio ( $H^{\bullet}$ ). O deslocamento das restantes ligações duplas resulta na formação de ligações duplas conjugadas que podem ficar na forma *cis* ou na forma *trans*. Com isto, a estabilidade aumenta e a forma predominante é a forma *trans*. Já na fase de propagação é adicionado oxigénio ao radical alquilo formando um radical peróxil ( $LOO^{\bullet}$ ). Este radical reage com outro átomo de H instável que se encontra em outro PUFA e são formados um peróxido ( $LOOH$ ) e um novo radical alquilo. Este fenómeno leva a uma reação em cadeia<sup>65</sup>.

Os peróxidos são conhecidos como os produtos primários da oxidação. São instáveis e facilmente degradados em radicais alcoxilo ( $LO^{\bullet}$ ) e radicais hidroxilo ( $^{\bullet}OH$ ). O radical alcoxilo pode interferir na fase de iniciação formando um AG hidroxilado ( $LOH$ ) ou pode ser decomposto em moléculas mais pequenas como álcoois, aldeídos e cetonas. A quantidade de radicais, peróxidos e produtos da oxidação aumenta de forma significativa até que os radicais comecem a reagir entre si, levando à produção de produtos poliméricos estáveis. Esta é a fase de terminação<sup>65</sup>.

Todos os AG insaturados podem passar por este processo. Os produtos formados dependem do AG original e cada um pode ser fonte de outros produtos. Deste modo, a variedade de produtos derivados da peroxidação lipídica é bastante elevado.

Os dois produtos da peroxidação lipídica mais estudados são aldeídos reativos, o malondialdeído (MDA) e o 4-hidroxi-2-nonenal (HNE)<sup>79,80,81</sup>.

Enquanto que o MDA pode ser sintetizado por todos os AG com 3 ou mais ligações duplas, o HNE deriva de AG n-6. Existe também o 4-hidroxi-2-hexenal que deriva dos AG n-3<sup>65</sup>.

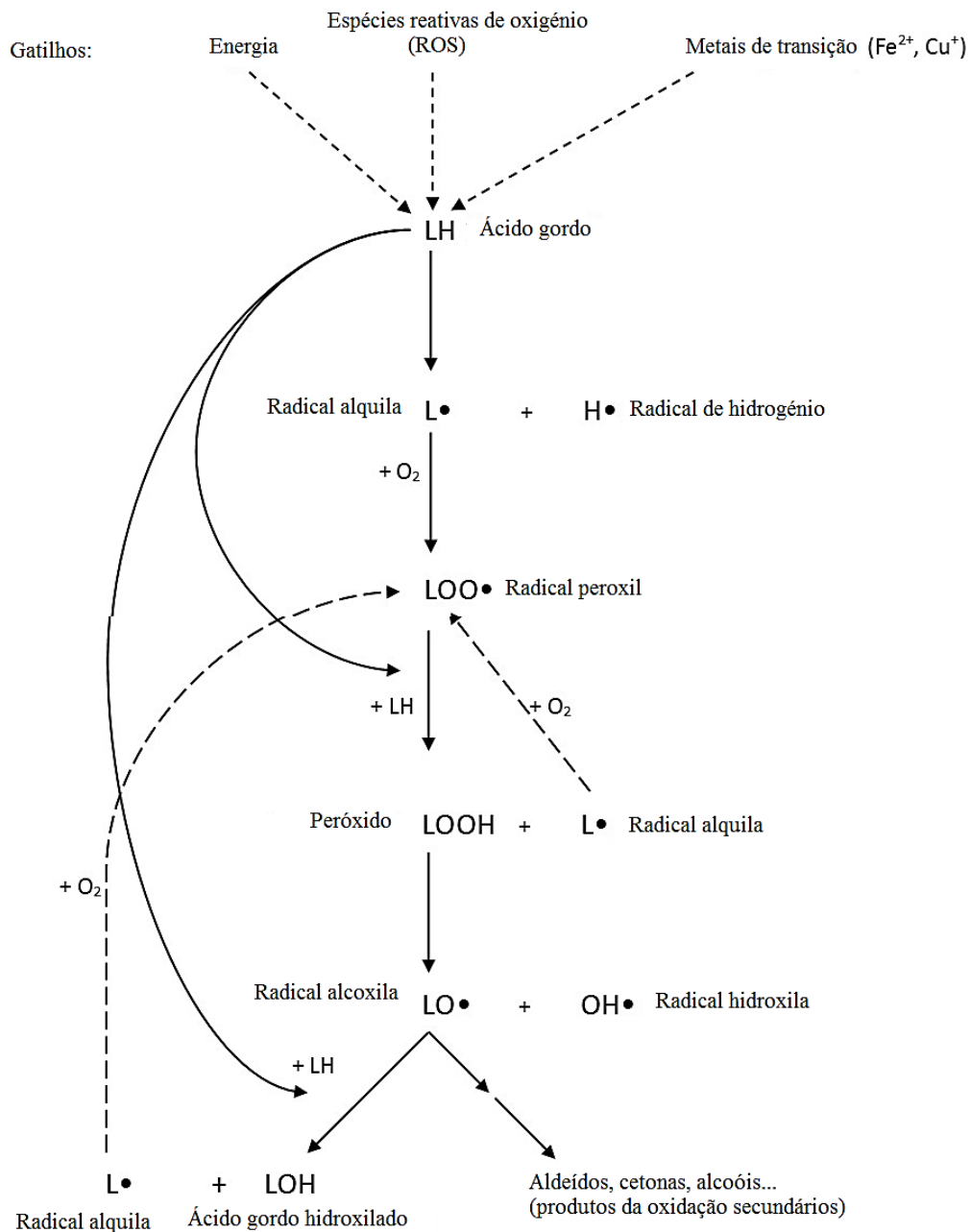


Figura 6 – Processo de peroxidação lipídica. Adaptado de Maehre, 2015<sup>65</sup>.

Os radicais livres formados durante a oxidação lipídica podem contribuir para o stress oxidativo. Esta condição estimula a ativação do fator nuclear  $\kappa\text{B}$  (NF $\kappa\text{B}$ ) e, como consequência, a produção de quimiocinas inflamatórias, fatores de adesão e citocinas<sup>82</sup>. Para além deste processo, tanto os radicais livres como os produtos da oxidação

secundários (peróxidos lipídicos) podem acelerar a peroxidação lipídica<sup>83</sup>. A presença de produtos de oxidação primários nos alimentos não é detetada facilmente, pois os mesmos são inodoros e insípidos.

Uma das propriedades dos aldeídos reativos relevantes é a sua capacidade de formarem ligações covalentes com o DNA, com proteínas e com fosfolípidos<sup>81</sup>. Após estabelecerem ligação com a parte protéica do LDL (apoB), contribuem para uma modificação oxidativa desta partícula. Quando oxidado, o LDL atua como gatilho da disfunção endotelial, o que é crucial no processo de aterosclerose<sup>65</sup>.

#### V. Fontes de AG n-3 e recomendações nutricionais

Para o organismo humano a sua alimentação é a maior fonte de AG n-3 e n-6. Portanto, é fundamental ter conhecimento dos principais géneros alimentícios ricos nestes AG.

As fontes alimentares dos AG n-6 são mais diversificadas quando comparadas com as fontes alimentares dos AG n-3. As principais fontes do ALA são os hortícolas de folha verde escura e as gorduras vegetais como, o óleo de canola, de linhaça, de colza e de cártamo<sup>29,56</sup>. Quanto ao EPA e DHA as maiores fontes são o peixe (sardinha, bacalhau) e o óleo de peixe<sup>29,41,56</sup>. O teor em AG n-3 vai depender da espécie de pescado, da localização geográfica do mesmo, da estação do ano e da disponibilidade do fitoplâncton<sup>29</sup>. O LA encontra-se em maiores quantidades nos óleos de girassol, de soja e no azeite, enquanto o AA encontra-se em quantidades relevantes nas carnes vermelhas e nos ovos<sup>41</sup>.

Atualmente, as recomendações da American Heart Association (AHA) são<sup>34,36,57</sup>:

- 1) Indivíduos sem historial de doença coronária: devem consumir peixe (de preferência com elevado teor em gordura), duas vezes por semana, assim como, alimentos ricos em ALA (soja, nozes). Estes valores correspondem a, aproximadamente, 500 mg/dia quando comparados com os atuais 100 mg/dia;
- 2) Indivíduos com historial de doença coronária: devem ingerir 1 g/dia de EPA e DHA, de preferência através do óleo de peixe. Também pode ser por suplementação quando vigiado por um médico.
- 3) Indivíduos com hipertriglicémia: devem ingerir 2 a 4 g/dia de EPA e DHA quando vigiados por um médico.

A *Food and Agriculture Organization of the United Nations* (FAO) e a *World Health Organization* (WHO) recomendam a ingestão diária de 0,250 g de EPA e DHA<sup>58</sup>.

## VI. Estudos epidemiológicos observacionais e ensaios clínicos

Ao longo dos últimos anos têm surgido estudos variados com o intuito de investigar os efeitos benéficos decorrentes da ingestão de PUFAs, quer seja na forma de peixe, óleo de peixe ou cápsulas, sobre as DCV.

Um destes estudos é o DART (*Diet and Reinfarction Trial*)<sup>59</sup> que envolveu 2033 homens em recuperação de um enfarte do miocárdio e que foram escolhidos de forma aleatória para integrar num de três grupos: um grupo teria que reduzir a ingestão de gorduras totais e aumentar o consumo de PUFAs em detrimento dos ácidos gordos saturados; um segundo grupo teria que aumentar o consumo de peixe e o terceiro aumentaria o consumo de fibras provenientes de cereais<sup>59</sup>. Para além destas três categorias, haveria também um grupo controlo sem alteração da dieta. Os indivíduos aconselhados a aumentar o consumo de peixe apresentaram uma redução de 29% da mortalidade por todas as causas ao fim de dois anos quando comparados com o grupo controlo. Os outros dois grupos não revelaram quaisquer mudanças em relação à incidência de um novo enfarte do miocárdio e na morte por doença isquémica cardíaca. Os investigadores concluíram que a ingestão de 2 a 3 porções de peixe por semana pode reduzir a mortalidade em homens que já tenham sofrido um enfarte do miocárdio. Este valor corresponde a uma ingestão de, aproximadamente, 500 a 800 mg/dia de EPA e DHA. No grupo que aumentou o consumo de peixe foi formado um sub-grupo que escolheu ingerir uma cápsula de óleo de peixe contendo 450 mg de EPA e DHA. Neste sub-grupo, a mortalidade baixou 56% e a mortalidade por doença coronária baixou 62% o que sugere que o consumo de óleo de peixe é benéfico.

Um dos estudos mais relevantes e de maior escala foi o GISSI- *Prevention Trial (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico)*<sup>60</sup>. Este estudo envolveu 11 324 indivíduos que sofreram um enfarte do miocárdio há menos de três meses e foram selecionados entre outubro de 1993 e setembro de 1995, aleatoriamente. Os escolhidos foram divididos por quatro grupos: um dos grupos tomaria uma cápsula contendo, aproximadamente, 850 mg de EPA e DHA numa razão de 2:1. O segundo tomaria 300 mg de vitamina E, o terceiro grupo tomaria a combinação dos anteriores e um último grupo seria o controlo, não tomando nada (2831 indivíduos por grupo). Ao fim

de três anos e meio os grupos suplementados foram comparados com o grupo controlo. O grupo suplementado com a cápsula de EPA e DHA revelou uma diminuição significativa do risco de mortalidade por todas as causas, do risco de enfarte do miocárdio e de acidente vascular cerebral na ordem dos 15%. Foi também verificada uma redução elevada do risco de morte por DCV (30%) e de morte súbita (45%). No grupo suplementado com vitamina E não houve qualquer benefício significativo.

Com base neste estudo relacionado com a prevenção secundária é permitido concluir que a suplementação de <1 g/d de EPA e DHA exerce um efeito benéfico sobre as DCV.

O *Indian Experiment of Infarct Trial*<sup>61</sup> admitiu indivíduos com suspeitas de enfarte do miocárdio e os mesmos foram separados por categorias: uma das categorias recebia cápsulas de óleo de peixe com um teor de 1,8 g/dia de EPA e DHA; outra das categorias recebia 20g/dia de óleo de mostarda, o equivalente a 2,9 g de ALA e a última categoria seria o placebo (120 indivíduos por grupo). Após acompanhamento de um ano, o total de eventos cardíacos foi, significativamente, mais baixo no grupo a quem foi fornecido óleo de peixe e no grupo a quem foi fornecido óleo de mostarda do que no grupo placebo (24,5%, 28% e 34,7% respetivamente). O total de mortes por eventos cardíacos foi menor no grupo do óleo de peixe (11,4%) do que no grupo placebo (22%). No grupo do óleo de mostarda não ocorreram efeitos significativos.

Os efeitos do ALA (derivado de plantas em oposição ao EPA e DHA que são derivados de peixe e dos seus óleos) também têm sido alvo de interesse para alguns investigadores. Apesar de o estudo acima mencionado, associado aos efeitos observados no grupo do óleo de mostarda, e outro estudo realizado, o *Lyon Heart Trial*<sup>62</sup> sugerirem efeitos benéficos derivados do consumo do ALA, outros estudos de maior escala, o *Norwegian Vegetable Oil Experiment*<sup>63</sup> e o *Mediterranean  $\alpha$ -linolenic Enriched Groninen Dietary Intervention (MARGARIN) study*<sup>64</sup> afirmam o contrário. O *Norwegian Vegetable Oil Experiment* foi um estudo duplo-cego em que mais de 13000 homens com idades entre os 50 e os 59 anos sem historial de enfarte do miocárdio foram selecionados, aleatoriamente, para dois grupos. O primeiro teria que tomar 5,5 g de ALA sob a forma de 10 ml de óleo de linhaça e o segundo tomaria 10 ml de óleo de girassol, durante um ano. Ocorreram 27 casos novos de DCV ou de morte súbita em cada grupo e ocorreram 40 mortes no grupo controlo e 43 no grupo do óleo de linhaça.

No MARGARIN, 124 homens e 158 mulheres com múltiplos fatores de risco de DCV foram indicados a tomar margarinas com elevados teores de ALA ou LA e foram acompanhados durante dois anos. De acordo com os efeitos dos fatores de risco, o risco

de desenvolvimento de doença isquémica coronária em dez anos reduziu de forma semelhante nos dois grupos (2,1% e 2,5% respetivamente). Apesar de existirem menos eventos cardíacos no grupo suplementado com ALA (1,8% e 5,7% (LA)).

Grande parte dos estudos mais antigos como os anteriores, concluem que o aumento do consumo de peixe e dos seus derivados, como o óleo de peixe e os suplementos, apresenta benefícios na prevenção do desenvolvimento de problemas cardíacos. Estudos mais recentes apontam para benefícios provenientes dos AG n-3, mas também reportam algumas não associações entre a ingestão de peixe ou a suplementação dos AG n-3 e a prevenção de eventos cardíacos (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2 – Revisões sistemáticas e meta-análises da associação entre o consumo de peixe e o risco de DCV. Adaptado de Maehre, 2015<sup>65</sup>

<i>Referência</i>	<i>Ano</i>	<i>Participantes</i>	<i>Conclusões</i>
<i>Zheng et al.</i> <sup>84</sup>	2012	315,812	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Acompanhamento – 15,9 anos</li> <li>▪ Consumo baixo de peixe (1x/sem) e consumo moderado (2-4x/sem) apresentam prevenção na morte por doença coronária, RR 0,84 (IC 95%; 0,75-0,95) e RR 0,79 (IC 95%; 0,67-0,92), respetivamente.</li> <li>▪ Dificuldade em tirar conclusões acerca do consumo elevado de peixe (&gt;5x/sem) devido ao número reduzido de estudos.</li> <li>▪ A análise da dose-resposta indica uma redução de 6% da mortalidade por doença coronária com um aumento diário de 15g de peixe.</li> </ul>
<i>Djousse et al.</i> <sup>85</sup>	2012	176,441	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Acompanhamento – 13,3 anos</li> <li>▪ Associação linear e inversa entre o consumo de peixe, assim como de AG n-3 com o risco de falência cardíaca.</li> <li>▪ Uma elevada ingestão de peixe, quando comparada com uma baixa ingestão, apresentou um RR de 0,85 (IC 95%; 0,73-0,99) de falência cardíaca.</li> </ul>

<i>Li et al.</i> <sup>86</sup>	2013	170,231	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Acompanhamento – 9,7 anos             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ingestão de peixe:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 1-3x/mês – RR 0,99 (IC 95%; 0,91-1,08)</li> <li>➤ 1x/sem – RR 0,91 (IC 95%; 0,84-0,99)</li> <li>➤ 2-4x/sem – RR 0,87 (IC 95%; 0,81-0,95)</li> <li>➤ ≥5x/sem – RR 0,86 (IC 95%; 0,84-0,99)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ A análise da dose-resposta indica uma redução de 6% da mortalidade por doença coronária com um aumento diário de 20g de peixe.</li> </ul>
<i>Yinko et al.</i> <sup>87</sup>	2014	408,305	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A categoria mais elevada de ingestão de peixe (≥4x/sem) está associada a uma maior redução do síndrome coronário agudo, RR 0,79 (IC 95%; 0,70-0,89).</li> <li>▪ A análise da dose-resposta indica uma redução de 5% da mortalidade por doença coronária com um aumento semanal de 100g de peixe.</li> </ul>

Tabela 3- Revisões sistemáticas e meta-análises da associação entre a suplementação de EPA e DHA e as DCV. Adaptado de Maehre, 2015<sup>65</sup>

<i>Referência</i>	<i>Ano</i>	<i>Participantes</i>	<i>Conclusões</i>
<i>Musa-Veloso et al.</i> <sup>88</sup>	2011	214,426	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ O consumo de 250 mg/d de EPA e DHA está associado com a uma redução de 35,1% do risco do morte súbita cardíaca e uma redução de 16,6% de eventos coronários fatais.</li> <li>▪ O consumo de 900 a 1000mg/d confere proteção contra o enfarte do miocárdio não fatal.</li> </ul>
<i>Delgado-Lista et al.</i> <sup>89</sup>	2012	46,737	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Redução de 10% de eventos cardíacos de qualquer tipo.             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Redução de 9% do risco de morte cardíaca.</li> </ul> </li> <li>▪ Redução de 18% do risco de eventos coronários fatais ou não fatais.             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Redução de 5% do risco de mortalidade total.</li> </ul> </li> </ul>

<i>Rizos et al.</i> <sup>90</sup>	2013	68,680	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sem associação significativa entre a suplementação com EPA + DHA e a diminuição do risco de mortalidade por todas as causas, morte súbita cardíaca e enfarte do miocárdio;</li> <li>➤ Morte por todas as causas – RR 0,96 (IC 95%; 0,91-1,02)</li> <li>➤ Morte cardíaca – RR 0,91 (IC 95%; 0,85-0,98)</li> <li>➤ Morte súbita – RR 0,87 (IC 95%; 0,75-1,01)</li> <li>➤ Enfarte do miocárdio – RR 0,89 (IC 95%; 0,76-1,04).</li> </ul>
<i>Wen et al.</i> <sup>91</sup>	2014	32,656	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Efeitos pouco significativos: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Eventos cardíacos de maior escala: OR 0.93 (IC95%; 0.86 - 1.01)</li> </ul> </li> <li>▪ Efeitos satisfatórios em: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Causas cardíacas - OR, 0.88; IC 95%, 0.80-0.96</li> <li>➤ Morte súbita cardíaca - OR, 0.86; IC 95%, 0.76-0.98;</li> <li>➤ Morte por todas as causas - OR 0.92; IC 95%, 0.85 - 0.99</li> </ul> </li> </ul>
<i>Enns et al.</i> <sup>92</sup>	2014	396	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Indivíduos com doença arterial periférica.</li> <li>▪ Poucas evidências de efeitos benéficos provenientes da suplementação de AG n-3 na incidência de eventos cardíacos e complicações relacionadas, RR 0,73 (IC 95%; 0,22-2,41).</li> </ul>

Os benefícios provenientes da suplementação de PUFA n-3 para o tratamento de DCV eram evidentes há alguns anos atrás quando os efeitos dos EPA e DHA eram avaliados em indivíduos com risco elevado de problemas cardíacos, pois a ingestão de EPA e de DHA sob a forma de alimento (peixe) ou sob a forma de óleo de peixe ou cápsulas, efetivamente, prevenia eventos cardíacos e mortes súbitas cardíacas em pacientes com elevado risco cardíaco. No entanto, *Rizos et al.*<sup>90</sup>, apresentou um documento com estudos de 1995 a 2012 acerca da suplementação de PUFAs n-3 e a mortalidade por todas as causas. Nesta análise, os autores afirmaram que ocorre uma declinação dos efeitos benéficos dos AG n-3 e que já não existe um papel tão significativo dos mesmos sobre os eventos cardíacos. A conclusão final foi que já não há evidências suficientes para que seja feita a recomendação da suplementação de AG n-3 contra o desenvolvimento de DCV. Existem explicações que esclarecem o porquê desta declinação que se tem verificado. O método mais frequentemente utilizado nestes estudos é o ensaio clínico aleatório

controlado (RCT) considerado o *gold-standard* dos estudos epidemiológicos. Neste tipo de estudos, os participantes são divididos aleatoriamente em grupos, havendo, normalmente, um grupo controlo e os restantes grupos que recebem tratamento. No entanto, quando são feitos estes estudos aleatórios, existem determinadas características que devem ser tidas em conta, por exemplo, a dieta dos participantes de cada grupo deve ser semelhante<sup>65</sup>. Com o tempo, estas condições primárias sofrem alterações e uma meta-análise realizada durante um longo período de tempo, que compara diferentes RCTs pode ser afetada pelas mesmas. Por exemplo, o consumo de peixe a nível mundial tem sido o dobro quando comparado com décadas anteriores. Na década de 60 o consumo de peixe era de 9,9 Kg per capita/ano, em 2000 o consumo já era de 17 Kg per capita e em 2010 foi de 18,9 Kg. As estimativas sugerem que em 2012 o consumo foi de 19,2 Kg per capita<sup>93</sup>. Este fator pode ter contribuído para a redução do potencial benéfico dos AG n-3<sup>65</sup>.

Ao longo dos anos, o uso de fármacos controladores dos fatores de risco tem aumentado, como as estatinas para a hipercolesterolemia e os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) para a hipertensão e estes medicamentos podem reduzir os efeitos provenientes dos AG n-3<sup>65</sup>.

A escolha do grupo controlo (placebo) é um dos fatores mais importantes aquando a realização destes estudos. Por exemplo, nos vários estudos incluídos no *Rizos et al*, o azeite foi a gordura escolhida como placebo. O azeite é rico em ácidos monoinsaturados como o ácido oleico (18:1 n-9) em conjunto com uma variedade de compostos polifenólicos, sendo então considerado um potente anti-oxidante que exerce uma possível ação de proteção contra DCV. Sendo assim, não é a escolha certa como placebo quando os efeitos cardioprotetores estão a ser avaliados<sup>65</sup>.

Grande parte dos estudos documentados recentemente não estão a ter em conta o nível de oxidação dos suplementos usados nos ensaios. A qualidade e a estabilidade dos AG n-3 pode ser um fator relevante na avaliação dos efeitos protetores característicos dos AG n-3<sup>65</sup>.

## **Conclusões finais**

O consumo de AG polinsaturados n-3 está relacionado com a diminuição do risco de doenças cardiovasculares e, conseqüentemente, com a diminuição do risco de morte por estas patologias.

Os peixes gordos são uma excelente fonte deste tipo de ácidos e são o alimento de excelência associado à prevenção destes problemas. O óleo de peixe também já deu provas de que os seus efeitos são extremamente benéficos.

Para que o aparecimento destas patologias seja evitado, recomenda-se o aporte de 500 mg/dia de EPA e DHA, facilmente atingido com o consumo de duas refeições de peixe por semana.

O consumo excessivo de fontes alimentares que contêm LA (n-6) pode limitar a produção de EPA e DHA pelo ALA (n-3) o que resulta numa maior produção de mediadores bioquímicos pró-inflamatórios em detrimento dos anti-inflamatórios. Assim, a ingestão de fontes alimentares com o peixe, o óleo de peixe, gorduras vegetais como a linhaça e o cártamo e hortícolas de folha escura deve ser suficiente para que a quantidade de ácidos gordos n-3 presente no organismo seja a ótima.

Estudos experimentais confirmam os múltiplos efeitos dos PUFAs n-3 que são relevantes no controlo e na prevenção das DCV. No entanto, têm surgido nos anos mais recentes estudos que documentam apenas um modesto efeito benéfico dos AG n-3 na redução de eventos cardíacos, enfarte do miocárdio, morte súbita cardíaca e morte por todas as causas em amostras de populações distintas. Não obstante, a suplementação de AG n-3, em indivíduos com historial de DCV, atua na diminuição do risco de enfarte do miocárdio e no risco de morte súbita cardíaca.

## **Bibliografia**

1. The Seven Countries Study. About the study. 2015 Consultado a: 06/09/2015. Disponível em <http://sevencountriesstudy.com/about-the-study>.
2. Nestle M. Mediterranean diets – historical and research overview. Am J Clin Nutr. 1995; 61 (suppl.): 1313S-20S.

3. Keys A, ed. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970; 41 (suppl.): 1-211.
4. Martins A, Durão C, Pasadas S. Dieta Mediterrânica. *Revista Nutricias*. 2002. 2; 38-39.
5. Trichopolou A. Healthy Traditional Mediterranean Diet – An Expression of Culture, History, and Lifestyle. *Nutrition Reviews*. 1997. 55;383-389
6. Willet WC, Sacks F, Trichopolou, et al. The Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. 1995; 61 (suppl.): 1402S-6S.
7. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard V, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2006 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Journal of the American Heart Association*. 2006; 113: 85-151.
8. Simopoulos A. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr*. 1999; 70 suppl:560S-9S
9. Seeley R, Stephens T, Tate, P. *Anatomia & Fisiologia*. Lisboa: Editora Lusociência. 2011. 8. 25;953-954
10. Yaqoob P, Calder P. Fatty acids and immune function: new insights into mechanisms. *Br J Nutr*. 2007; 98 suppl 1:S41-S45.
11. Murray R, Granner D, Mayes P, Rodwell V. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 26th ed. New York: Lange Medical Books / McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2003.
12. Murray R, Granner D, Rodwell V. *Harper's illustrated biochemistry*. 27th ed. New York: Lange medical books / MCGraw-Hill; 2006. Cap. 15, 22, 23.
13. Moura P. Lípidos e imunidade. *Medicina Interna*. 2003; 10 (1): 23-28

14. Soccol M, Oetterer M. Seafood as functional food. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 2003. 46. 3; 443-454.
15. Halpern M. *Bioquímica*. Lisboa: Lidel Edições técnicas; 1997.
16. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and growth and development. *Am J Clin Nutr*. 1991; 54:438-63.
17. Calder P. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2006; 75:197-202.
18. Burdge G.  $\alpha$ -Linolenic acid metabolism in men and women: nutritional and biological implications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004; 7:137-44.
19. Ruxton C, Reed S, Simpson M, Millington K. The health benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a review of the evidence. *J Hum Nutr Dietet*. 2004; 17:449-59.
20. Eritsland J. Safety considerations of polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71(suppl):197S–201S.
21. Das UN. Biological significance of essential fatty acids. *J Assoc Physicians India*. 2006; 54: 309-19.
22. Schwab J, Serhan C. Lipoxins and new lipid mediators in the resolution of inflammation. *Curr Opin in Pharmacol*. 2006; 6: 414–420.
23. WHO. *World Health Statistics 2012*. World Health Organization. 2012
24. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127:143-52.
25. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, et al. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med*. 2011; 364:2392-404.

26. Mozaffarian D, Fried LP, Burke GL, et al. Lifestyles of older adults: can we influence cardiovascular risk in older adults? *Am J Geriatr Cardiol.* 2004; 13: 153-60.
27. Simopoulos AP. Omega 3 Fatty Acids in Inflammation and Autoimmune Diseases. *J Am Coll Nutr.* 2002; 21 No.6:495-505.
28. Andrade P, Ribeiro B, Carmo M. Suplementação de ácidos graxos ômega 3 em atletas de competição: impacto nos mediadores bioquímicos relacionados com o metabolismo lipídico. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte.* 2006. 12. 6; 339-344.
29. Cruz M, Tovar A, Prado M, Torres N. Mecanismos moleculares de acción de los ácidos grasos poliinsaturados y sus beneficios en la salud. *Revista de Investigación Clínica.* 2005. 57. 3; 457-472.
30. FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations). Fats and fatty acids in human nutrition, Paper 91. 2010.
31. World Health Organization. Joint Consultation: fats and oils in human nutrition. *Nutr Rev.* 1995; 53(7):202-5.
32. Martin C, Almeida V, Ruiz M, Visentainer J, Matshushita M, Souza N et al. Ácidos graxos poliinsaturados ómega-3 e ómega-6: importância e ocorrência em alimentos. *Revista de Nutrição Campinas.* 2006. 19. 6: 761-770
33. Jiménez F, Montes M, Malpica A. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Cardiac patient. *Nutrición Hospitalaria.* 2011. 26. Supp 12; 76-80
34. Mozaffarian D, Wu J. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2011. 58. 20; 2047-67.
35. Simopoulos AP, Kifer RR, Martin RE. Health Effects of Polyunsaturated Fatty Acids in Seafoods. Orlando, Florida: Academic Press, INC. Harcourt Brace Jovanovich, Publishers; 1986.

36. Breslow J. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2006. 83(suppl): 1477-82.
37. Burdge GC, Finnegan YE, Minihane AM, Williams CM, Wootton SA. Effect of altered dietary n-3 fatty acid intake upon plasma lipid fatty acid composition, conversion of [<sup>13</sup>C]alpha-linolenic acid to longer-chain fatty acids and partitioning towards beta-oxidation in older men. *Br J Nutr* 2003; 90:311–21.
38. Burdge GC, Jones AE, Wootton SA. Eicosapentaenoic and docosapentaenoic acids are the principal products of alpha-linolenic acid metabolism in young men. *Br J Nutr* 2002; 88:355– 63.
39. Emken EA, Adlof RO, Gulley RM. Dietary linoleic acid influences desaturation and acylation of deuterium-labeled linoleic and linolenic acids in young adult males. *Biochim Biophys Acta* 1994;1213:277– 88.
40. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr.* 1980; 33:2657-61.
41. Baéz R, Illanes G, González M, Morales J, Sanhueza J, Baéz A. Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga w-3 y enfermedad cardiovascular.2014. *Rev Chil Nutr.* 41. 3: 319-327
42. Connor WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71(suppl):171S–5S.
43. Leaf A, Kang JX, Xiao YF, Billman GE. Clinical prevention of sudden cardiac death by n<sub>3</sub> polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n<sub>3</sub> fish oils. *Circulation* 2003;107:2646–52.
44. Harris WS. n-3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65(suppl):1645S–54S.
45. Sacks FM, Katan M. Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Am J Med* 2002;113(suppl):13S–24S.

46. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002;20:1493–9.
47. Knapp HR. Dietary fatty acids in human thrombosis and hemostasis. *Am J Clin Nutr* 1997;65(suppl):1687S–98S.
48. Hornstra G. Influence of dietary fat type on arterial thrombosis tendency. *J Nutr Health Aging* 2001;5:160–6.
49. Harris WS, Rambjor GS, Windsor SL, Diederich D. n<sub>3</sub> Fatty acids and urinary excretion of nitric oxide metabolites in humans. *Am J Clin Nutr* 1997;65:459–64.
50. Goodfellow J, Bellamy MF, Ramsey MW, Jones CJ, Lewis MJ. Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:265–70.
51. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. *Lipids* 2001;36:1007–24.
52. Schmitz G, Ecker J. The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Prog Lipid Res.* 2008;47:147-55.
53. Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, et al. Basic mechanisms behind the effects of n-3 fatty acids on cardiovascular disease. *J Nutr.* 2012;142:614S-625S.
54. Madureira E. Efeitos Antiinflamatórios dos ácidos gordos poliinsaturados n-3 de cadeia longa. *Revista Nutricias.* 2007. 7: 22-27.
55. Calder P. n<sub>3</sub> Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83 (suppl): 1505S–19S.
56. Corrales G, Rivero N, Fernández J. Papel de los ácidos grasos ómega-3 en la prevención de enfermedades cardiovasculares. *Nutrición Hospitalaria.* 2013. 28. 1: 1-5.

57. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, for the American Heart Association Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease [published correction appears in *Circulation* 2003;107:512]. *Circulation* 2002;106:2747–57.
58. Interim Summary of Conclusions and Dietary Recommendations on Total Fat & Fatty Acids. From the Joint FAO/WHO Expert Consultation on Fats and Fatty Acids in Human Nutrition, November 10-14, 2008, WHO HQ, Geneva.
59. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART) [see comments]. *Lancet* 1989;2:757– 61.
60. GISSI-Prevenzione. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico [see comments]. *Lancet* 1999;354:447–55.
61. Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, Kumar R, Rastogi V, Moshiri M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival– 4. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997;11:485–91.
62. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779–785.
63. Natvig H, Borchgrevink CF, Dedichen J, Owren PA, Schiotz EH, Westlund K. Acontrolled trial of the effect of linolenic acid on incidence of coronary heart disease. The Norwegian vegetable oil experiment of 1965–66. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1968;105:1–20.
64. Bemelmans WJ, Broer J, Feskens EJ, et al. Effect of an increased intake of alpha-linolenic acid and group nutritional education on cardiovascular risk factors: the

Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) study. *Am J Clin Nutr* 2002;75: 221–7.

65. Maehre H, Jensen I, Edel E, Eilertsen K.  $\omega$ -3 Fatty Acids and Cardiovascular Diseases: Effects, Mechanisms and Dietary Relevance. *Int. J. Mol. Sci.* 2015.16;22636-61

66. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients.* 2010;2:355–74

67. Bannenberg, G.; Serhan, C.N. Specialized pro-resolving lipid mediators in the inflammatory response: An update. *Biochim. Biophys. Acta* 2010, 1801, 1260–1273.

68. Smith, W.L.; Murphy, R.C. The eicosanoids: Cyclooxygenase, lipoxygenase, and epoxygenase pathways. In *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*, 5th ed.; Vance, D.E., Vance, J.E., Eds.; Elsevier B.V.: Amsterdam, The Netherlands, 2008.

69. Serhan, C.N. Resolution phase of inflammation: Novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu. Rev. Immunol.* 2007, 25, 101–137.

70. Stables, M.J.; Gilroy, D.W. Old and new generation lipid mediators in acute inflammation and resolution. *Prog. Lipid Res.* 2011, 50, 35–51.

71. Calder, P.C. Marine  $\omega$ -3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim. Biophys. Acta* 2015, 1851, 469–484.

72. Borges M, Santos F, Telles M, Correia M, Lanna C. Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e lúpus eritematoso sistêmico: o que sabemos?. *Rev Bras Reumatol.* 2014;54(6):459–466

73. Serhan CN, Krishnamoorthy S, Recchiuti A, Chiang N. Novel anti-inflammatory-pro-resolving mediators and their receptors. *Curr Top Med Chem.* 2011;11(6):629-47

74. Serhan, C.N., et al. Novel functional sets of lipid-derived mediators with anti-inflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-

nonsteroidal anti-inflammatory drugs and transcellular processing. *Journal of Experimental Medicine*. 2000. 192(8); 1197-1294.

75. Pratico, D.; Dagne, J.M. Vascular biology of eicosanoids and atherogenesis. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2009, 7, 1079–1089.

76. Zanetti M, Losurdo P, Panizon E, Mearelli F, Cattin L, Barazzoni R et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Structural and Functional Effects on the Vascular Wall. 2015.

77. Den Ruijter HM, Berecki G, Verkerk AO, Bakker D, Baartscheer A, Schumacher CA et al. Acute administration of fish oil inhibits triggered activity in isolated myocytes from rabbits and patients with heart failure. *Circulation*. 2008.117; 536-44.

78. Saravanan P, Bridgewater B, West A, O'Neill S, Calder P, Davidson N. Omega-3 Fatty Acid Supplementation Does Not Reduce Risk of Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Surgery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:46-53

79. Esterbauer, H.; Schaur, R.J.; Zollner, H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic. Biol. Med.* 1991, 11, 81–128.

80. Esterbauer, H.; Schaur, R.J.; Zollner, H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic. Biol. Med.* 1991, 11, 81–128.

81. Riahi, Y.; Cohen, G.; Shamni, O.; Sasson, S. Signaling and cytotoxic functions of 4-hydroxyalkenals. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010, 299;879–886.

82. Van den Berg, R.; Haenen, G.R.M.M.; van den Berg, H.; Bast, A. Transcription factor NF- $\kappa$ B as a potential biomarker for oxidative stress. *Br. J. Nutr.* 2001, 86;121–127.

83. Esterbauer, H. Cytotoxicity and genotoxicity of lipid-oxidation products. *Am. J. Clin. Nutr.* 1993,57;779–786.

84. Zheng, J.; Huang, T.; Yu, Y.; Hu, X.; Yang, B.; Li, D. Fish consumption and CHD mortality: An updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr.* 2012, 15, 725–737.
85. Djousse, L.; Akinkuolie, A.O.; Wu, J.H.Y.; Ding, E.L.; Gaziano, J.M. Fish consumption,  $\omega$ -3 fatty acids and risk of heart failure: A meta-analysis. *Clin. Nutr.* 2012, 31, 846–853.
86. Li, Y.H.; Zhou, C.H.; Pei, H.J.; Zhou, X.L.; Li, L.H.; Wu, Y.J.; Hui, R.T. Fish consumption and incidence of heart failure: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Chin. Med. J.* 2013, 126;942–948.
87. Yinko, S.S.L.L.; Stark, K.D.; Thanassoulis, G.; Pilote, L. Fish consumption and acute coronary syndrome: A meta-analysis. *Am. J. Med.* 2014, 127, 848–852.
88. Musa-Veloso, K.; Binns, M.A.; Kocenas, A.; Chung, C.; Rice, H.; Oppedal-Olsen, H. et al. Impact of low v. moderate intakes of long-chain *n*-3 fatty acids on risk of coronary heart disease. *Br. J. Nutr.* 2011, 106, 1129–1141.
89. Delgado-Lista, J.; Perez-Martinez, P.; Lopez-Miranda, J.; Perez-Jimenez, F. Long chain  $\omega$ -3 fatty acids and cardiovascular disease: A systematic review. *Br. J. Nutr.* 2012, 107 (Suppl. 2);201–213.
90. Rizos, E.C.; Ntzani, E.E.; Bika, E.; Kostapanos, M.S.; Elisaf, M.S. Association between  $\omega$ -3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012, 308, 1024–1033.
91. Wen, Y.T.; Dai, J.H.; Gao, Q. Effects of  $\omega$ -3 fatty acid on major cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2014, 24, 470–475.
92. Enns, J.E.; Yeganeh, A.; Zarychanski, R.; Abou-Setta, A.M.; Friesen, C.; Zahradka, P. et al. The impact of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acid supplementation on the incidence of cardiovascular events and complications in peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2014

93. FAO (2014); The state of world fisheries and aquaculture 2014 (Online). The Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, Italy. Disponível em: <http://www.fao.org/3/a-i3720e.pdf> [Consultado a 13/10/2015]
94. Ácidos gordos. Instituto Português do Mar e da Atmosfera (Online). Disponível em: <http://www.ipma.pt/resources.www/docs/publicacoes.site/pescado/site/introducao/acordos.htm> [Consultado a 13/10/2015]
95. Jain A, Aggarwal K, Zhang P. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015; 19; 441-445.